

10/519118

PCT/FR03/01950

23 DEC 2004

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 27 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**DOCUMENT DE PRIORITÉ**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**INPI**  
N° 11354\*02

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
**page 1/2**




Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 0 W / 010801

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>26 JUIN 2002</b> LIEU <b>99</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0207965</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>26 JUIN 2002</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  SEDERMA 29 rue du Chemin Vert BP 33 78612 Le Perray-en-Yvelines Cedex	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> <b>BlanTyr</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Nouvelles molécules dérivées de la tyramine, leur mode de préparation, et leur utilisation seules ou associées dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		SEDERMA	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN		3 4 8 7 5 6 2 5 5	
Code APE-NAF		2 4 1 G	
Domicile ou siège	Rue	29 rue du Chemin Vert BP 33	
	Code postal et ville	7 8 6 1 2 Le Perray-en-Yvelines Cedex	
	Pays	FRANCE	
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)		33 (1) 34 84 10 10 N° de télécopie (facultatif) 33 (1) 34 84 11 30	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

REMISE DES PIÈCES DATE <b>26 JUIN 2002</b> LIEU <b>99</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0207965</b>		Réservé à l'INPI DB 540 6 W / 010801
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		BlanTyr
<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	_____
	Pays	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention <i>(joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG</i> _____
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Karl LINTNER Inventeur et Déposant Directeur Général de SEDERMA		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 

La présente invention concerne des nouveaux composés dérivés de la tyramine, ainsi que leur préparation, les compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques comprenant un ou plusieurs de ces composés, et l'utilisation de ces compositions pour le soin de la peau, en particulier dans l'objectif de réduire l'hyperpigmentation.

La pigmentation naturelle de la peau relève d'un mécanisme aujourd'hui bien décrit : les mélanocytes présents dans la couche basale de l'épiderme produisent des pigments de mélanine, la synthèse s'effectuant au sein des mélanosomes. La synthèse de la mélanine (mélanogénèse) est augmentée sous l'action des UV. La fonction physiologique du bronzage qui s'ensuit est donc de protéger la peau contre les UV.

Divers dysfonctionnements du mécanisme de production de la mélanine (dus à un excès d'agressions extérieures, aux perturbations hormonales ou au vieillissement) provoquent l'apparition de taches brunes, notamment sous formes d'éphélides (taches de rousseur), de taches solaires ou de taches de sénescence.

Modifier la pigmentation naturelle de la peau est un souhait largement partagé par les femmes européennes, asiatiques, américaines, quoique à des titres divers : blancheur du teint, car trait de beauté pour les unes, ou atténuation des taches pigmentaires de sénescence révélatrices de l'âge pour les autres. En Asie comme en Europe et Amérique, la maîtrise de la pigmentation est donc un sujet sensible et l'objet d'une forte demande.

Trois enzymes clés sont impliquées dans la mélanogénèse : la tyrosinase et les tyrosine-related proteins (TRP-1 et TRP-2), toutes trois sont des glycoprotéines localisées dans la membrane des mélanosomes. Sur les trois, la tyrosinase est l'enzyme limitante en catalysant les deux premières étapes de la formation du pigment : ortho-hydroxylation de la tyrosine en L-DOPA puis oxydation de cette dernière en dopaquinone. TRP-1 et TRP-2 interviendraient en partie par une stabilisation de la tyrosine hydroxylase [PARK & GILCHREST, 1999].

D'autre part, la stimulation de la mélanogénèse passe par une augmentation des taux intracellulaires en AMPc, qui régulent à leur tour une activité protéine kinase PKC- $\beta$  dont la capacité à phosphoryler la tyrosinase va être déterminante pour la synthèse mélanique [PARK & GILCHREST, 1999]. A l'appui de ce mécanisme on observera que l'irradiation UV augmente très significativement la PKC- $\beta$  sur mélanocytes en culture.

Enfin, le rôle joué par le calcium intracellulaire dans le métabolisme du mélanocyte est sans doute aussi à prendre en compte.

Pour agir sur la pigmentation de la peau, il est donc possible d'envisager de dégrader la mélanine, de proposer des inhibiteurs de la mélanogénèse qui interagissent sur les diverses cibles décrites plus haut, voire d'inhiber la distribution de mélanine dans les couches de cellules épidermiques.

Cependant, la cible la plus couramment choisie est certainement la tyrosine hydroxylase puisqu'elle constitue une étape limitante du processus.

Longtemps, la dépigmentation ou l'éclaircissement de la peau ont été traités par des produits très puissants tels que l'hydroquinone, les composés phénoliques soufrés ou non, l'acide ascorbique, mais non dénués d'effets irréversibles d'hypopigmentation et d'irritation. Tous ces produits sont à utiliser dans un contexte efficacité / tolérance non adapté à la cosmétique.

En cosmétique, le problème a été abordé par l'utilisation des dérivés rétinoïdes, des AHA, de l'acide kojique, de l'arbutine. Les bons résultats obtenus *in vitro* sur cultures cellulaires sont rarement reproduits en utilisation *in vivo*.

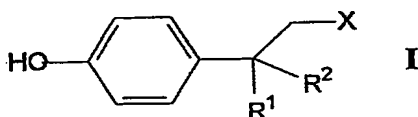
L'hydroquinone, l'arbutine et l'acide kojique ont été développés pour l'inhibition compétitive de la tyrosinase [Arbutine, MAEDA 1996] ou inhibition de l'activité catalytique par chélation de l'ion cuivre indispensable à son fonctionnement [THIOLY et al, 1996]. Mais leur utilisation est délicate et peut entraîner des effets secondaires.

Des produits cosmétiques innovants, efficaces *in vivo*, et non toxiques sont donc fortement souhaités.

Nous avons découvert de façon tout à fait surprenante que des molécules qui contiennent un noyau tyramine dans leur structure possèdent un fort pouvoir d'inhibition de la mélanogénèse. Le brevet FR 00 11002 décrit l'utilisation de la tyramine dans des préparations cosmétiques destinées à l'éclaircissement de la peau.

L'invention faisant l'objet de cette demande réside dans le fait que nous avons découvert et démontré que les composés dérivés de la tyramine de formule générale I réduisent la production de mélanine de façon efficace et non toxique. Les nouveaux dérivés de la tyramine objets de la présente demande présentent également un intérêt pour leur meilleure biodisponibilité, solubilité, activité, stabilité, ou meilleur profil toxicologique. Ces produits peuvent être obtenus à partir de toute source d'approvisionnement, en particulier par voie de synthèse chimique.

La présente invention concerne donc les composés de formule générale I :



dans laquelle :

le groupe X représente un groupe  $-NR^3R^4$  ou  $-N=CR^5R^6$ ,

les groupes  $R^1$  et  $R^2$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, alcool ou alkoxy,

les groupes  $R^3$  et  $R^4$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre,

les groupes  $R^5$  et  $R^6$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle ou aralkyle.

Les composés de formule générale I selon l'invention peuvent exister sous leur forme libre, ou sous la forme d'un sel avec un acide cosmétiquement acceptable. La présente invention comprend aussi bien les formes libres ou sel de ces composés.

5 La présente invention ne concerne pas la tyramine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ) et ses dérivés greffés sur le OH ou sur le  $NH_2$  par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone [brevet FR 00 11002].

10 Par le terme « acide cosmétiquement acceptable » on entend au sens de la présente invention tout acide non toxique, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent les acides acétique, *p*-amino benzoïque, ascorbique, aspartique, benzènesulfonique, benzoïque, bis-méthylènesalicylique, bromhydrique, chlorhydrique, cinnamique, 15 citraconique, citrique, éthanedisulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, glyconique, itaconique, lactique, maléique, malique, mandélique, méthanesulfonique, mucique, nitrique, oxalique, palmitique, pamoïque, pantothénique, phosphorique, propionique, salicylique, stéarique, succinique, sulfamique, sulfurique, tartarique et 20 paratoluènesulfonique. Les acides chlorhydrique et acétique sont particulièrement préférés.

Par le terme « groupe alkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié, substitué ou non (notamment par un alcool, un acide carboxylique, une 25 amine), saturé ou insaturé. En particulier un groupe alkyle est le groupe méthyle.

Par le terme « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention un ou plusieurs cycles aromatiques ayant chacun de 5 à 8 atomes de carbone, pouvant être accolés ou fusionnés, substitués ou non. En 30 particulier, les groupes aryles peuvent être des groupes phényle, ou naphthyle et les substituants des atomes d'halogène, des groupes alkoxy



Les composés de formule générale I selon l'invention peuvent exister sous leur forme libre, ou sous la forme d'un sel avec un acide cosmétiquement acceptable. La présente invention comprend aussi bien les formes libres ou sel de ces composés.

La présente invention ne concerne pas la tyramine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ) et ses dérivés greffés sur le OH ou sur le  $NH_2$  par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone [brevet FR 00 11002]. Elle ne concerne pas non plus l'octopamine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ) ou la synéphrine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ,  $R^4 = CH_3$ ), substances naturelles déjà décrites.

Par le terme « acide cosmétiquement acceptable » on entend au sens de la présente invention tout acide non toxique, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent les acides acétique, *p*-amino benzoïque, ascorbique, aspartique, benzènesulfonique, benzoïque, bis-méthylènesalicylique, bromhydrique, chlorhydrique, cinnamique, citraconique, citrique, éthanedisulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, glyconique, itaconique, lactique, maléique, malique, mandélique, méthanesulfonique, mucique, nitrique, oxalique, palmitique, pamoïque, pantothénique, phosphorique, propionique, salicylique, stéarique, succinique, sulfamique, sulfurique, tartarique et paratoluènesulfonique. Les acides chlorhydrique et acétique sont particulièrement préférés.

Par le terme « groupe alkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié, substitué ou non (notamment par un alcool, un acide carboxylique, une amine), saturé ou insaturé. En particulier un groupe alkyle est le groupe méthyle.

Par le terme « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention un ou plusieurs cycles aromatiques ayant chacun de 5 à 8 atomes de carbone, pouvant être accolés ou fusionnés, substitués ou non. En particulier, les groupes aryles peuvent être des groupes phényle, ou naphthyle et les substituants des atomes d'halogène, des groupes alkoxy

tels que définis ci-dessus, des groupes alkyles tels que définis ci-dessus ou le groupe nitro.

Par le terme « groupe aralkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aryle tel que défini ci-dessus, lié par l'intermédiaire d'un groupe alkyle tel que défini ci-dessus. En particulier un groupe aralkyle est le groupe benzyle.

Par le terme « groupe alkoxy », on entend au sens de la présente invention tout groupe  $-OR^7$  où  $R^7$  peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre, tels que définis ci-dessus.

Par le terme « groupe acyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe  $-C=OR^8$  où  $R^8$  peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, amine, tels que définis ci-dessus. En particulier, un groupe acyle est le groupe acétyle ( $R^8 = -CH_3$ ).

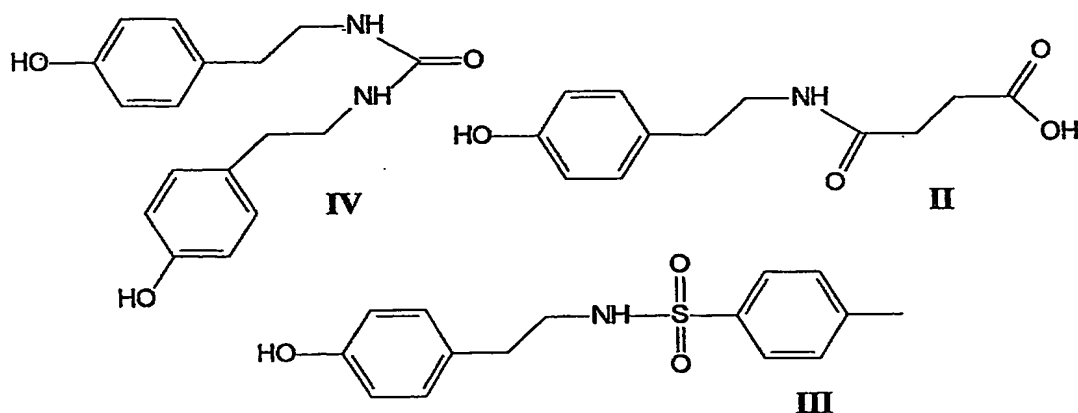
Par le terme « groupe amine », on entend au sens de la présente invention tout groupe  $-NR^9R^{10}$  où  $R^9$  et  $R^{10}$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre, tels que définis ci-dessus.

Par le terme « groupe sulfonyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe  $-SO_2R^{11}$  où  $R^{11}$  peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, alkoxy, amine, tels que définis ci-dessus. En particulier, des groupes sulfonyles sont les groupes mésyle ( $R^{11} = -CH_3$ ), triflyle ( $R^{11} = -CF_3$ ), ou tosyle ( $R^{11} = -Ph-CH_3$ ).

Par le terme « groupe sucre » on entend au sens de la présente invention tout groupe hexose, oses et osides. En particulier, des groupes sucres sont les groupes glucose, arabinose, fructose, galactose, mannose, maltose, lactose, saccharose, cellobiose.

Les composés selon l'invention peuvent posséder un centre d'asymétrie et peuvent donc exister sous forme d'isomères optiques. La présente invention comprend aussi bien ces isomères soit séparément soit en tant que mélange.

Des composés particulièrement avantageux selon l'invention sont la N-succinyl-tyramine (formule II), la N-tosyl-tyramine (formule III) ou la N,N'-bis-tyramine-urée (formule IV).



La présente invention concerne également le mode de préparation de ces composés de formule générale I. La préparation de ces molécules consiste notamment à faire réagir la tyramine ou l'octopamine ou un de leurs sels, en présence ou non de base, avec un dérivé carbonylé ou sulfonylé, en présence ou non d'un réactif de couplage utilisé en synthèse peptidique (notamment carbodiimide, acylimidazole, chloroformate, BOP, CDI, DCC, EEDQ, HTBU, PyBOP®, PyBroP®, TBTU, WSC.HCl, disponibles par exemple chez Novabiochem). Ce dérivé carbonylé ou sulfonylé peut être en particulier un aldéhyde, un ester activé ou non, un chlorure d'acide carboxylique ou sulfonique, une anhydride, un isocyanate.

Les composés de départ des synthèses, tels que la tyramine et l'octopamine, sont disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés à partir de produits de départ disponibles dans le commerce en utilisant des procédés habituels.

L'octopamine et la synéphrine, bien que connues en tant que substances naturelles, n'ont jamais été décrites comme ingrédients actifs d'une quelconque composition cosmétique ou dermopharmaceutique.

La présente invention concerne donc également les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques contenant un ou plusieurs des composés ci-dessus de formule générale I, à l'exception de la tyramine et de ses dérivés greffés sur le OH ou sur le NH<sub>2</sub> par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone, mais comprenant l'octopamine (formule I, X = -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H) et la synéphrine (formule I, X = -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>) et un excipient cosmétiquement acceptable.

Les composés de formule générale I sont employés dans les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques conformes à l'invention à des concentrations qui peuvent varier entre 0,0001% (p/p) et 50% (p/p), préférentiellement entre 0,001% (p/p) et 20% (p/p).

Les compositions sont par exemple des lotions, des laits ou des crèmes émoullientes, des laits ou des crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, des crèmes, des lotions ou des laits démaquillants, des bases de fond de teint, des lotions, des laits ou des crèmes anti-solaires, des lotions, des laits ou des crèmes de bronzage artificiel, des crèmes ou des mousses de rasage, des lotions après-rasage, des shampoings, des rouges à lèvres, des mascaras ou des vernis à ongles.

Ces compositions peuvent également se présenter sous la forme de bâtons pour les lèvres destinés soit à les colorer, soit à éviter les gerçures, ou de produits de maquillage pour les yeux ou des fards et fonds de teint pour le visage.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous la forme d'émulsions de type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau, la phase grasse est essentiellement constituée d'un mélange de corps gras d'extraction ou de synthèse, avec au moins une huile, et éventuellement un autre corps gras. La phase grasse des émulsions peut constituer de 5 à 60% du poids total de l'émulsion.

La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence de 30 à 85% du poids total de l'émulsion. La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 1 et 20%, et de préférence entre 2 et 12% du poids total de l'émulsion. Lorsque les compositions selon l'invention se  
5 présentent sous forme de lotions huileuses, oléoalcooliques ou hydroalcooliques, elles peuvent constituer, par exemple, des lotions antisolaires contenant un filtre absorbant les rayons UV, des lotions adoucissantes pour la peau ; les lotions huileuses peuvent en outre constituer des huiles moussantes contenant un tensioactif oléosoluble, des  
10 huiles pour le bain, etc.

Parmi les principaux adjuvants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les solvants organiques ou hydroglycoliques, y compris le MP-diol et les polyglycérines, les corps gras d'extraction ou de synthèse, les épaississants ioniques ou non ioniques,  
15 les adoucissants, opacifiants, stabilisants, émollients, les silicones,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -hydroxyacides, les agents anti-mousse, les agents hydratants, les vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, les polymères gélifiants et viscosants, les tensioactifs et émulsifiants, les autres principes actifs hydro- ou liposolubles, les extraits végétaux, extraits tissulaires,  
20 extraits marins, filtres solaires, les antioxydants.

Les mono-ou poly-alcools plus particulièrement préférés sont choisis parmi l'éthanol, l'isopropanol, le propylène-glycol, le glycérol et le sorbitol.

A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline ; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de requin, de  
25 phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue, de pied de bœuf, de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre, de marmotte, etc. ; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de germes de blé, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

30 Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acide en C<sub>12</sub> à C<sub>22</sub> saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le

glycérol ou d'alcools gras en  $C_8$  à  $C_{22}$ , linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en  $C_{10}$ - $C_{22}$ .

On peut également citer comme corps gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acétylée, les huiles de silicone.

Parmi les cires, on peut citer la cire de Sipol, la cire de lanoline, la cire d'abeille, la cire de Candelila, la cire monocristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les sucroglycérides, les oléates, myristates, linoléates et stéarates de calcium, magnésium et aluminium.

Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléique, et les alcools de GUERBET comme le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol. A titre d'émulsionnants, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylique et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de glycérol, les alcools en  $C_{12}$ - $C_{18}$  comportant de 2 à 10 moles de glycérol. Il peut être aussi utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés de d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane.

La composition selon l'invention peut également contenir des adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermatologie et notamment des produits hydratants, des adoucissants, des produits pour le traitement d'affections cutanées, des filtres solaires, des germicides, des colorants, des conservateurs, des parfums et des propulseurs.

Lorsque les compositions selon l'invention sont des dispersions, il peut s'agir de dispersions de lécithine dans l'eau en présence de tensioactif ou encore de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse encapsulée. On peut citer, à cet effet, comme composés lipidiques, les alcools et diols à longue chaîne, les stérols tels que le cholestérol, les

phospholipides, les cholestéryl sulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras tels que le dicétylphosphate acide ou son sel de sodium, les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium, les acides gras sous forme de sels ou encore les lipides du type de ceux décrits dans les brevets français n° 2 315 991, 1 477 048 et 2 091 516 ou dans les demandes de brevet international WO 83/01 571 et WO 92/08 685.

On peut par exemple utiliser comme autres lipides, des lipides comportant une chaîne lipophile longue contenant 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou insaturée, ramifiée ou linéaire, par exemple une chaîne oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphénylique. Le groupement hydrophile de ces lipides peut être un groupement ionique ou non-ionique. A titre de groupements non-ioniques, on peut citer des groupements dérivés de polyéthylèneglycol. On peut aussi utiliser avantageusement comme lipides formant la phase lamellaire, des éthers de polyglycérol tel que ceux décrits dans les brevets français n°1 477 048, 2 091 516, 2 465 780 et 2 482 128.

A titre de groupement ionique, on peut avantageusement utiliser un groupement dérivé d'un composé amphotère, anionique ou cationique.

D'autres lipides décrits dans la demande de brevet international WO 83/01 571 comme pouvant être utilisés pour la formation de vésicules sont les glycolipides comme le lactosylcéramide, le galactocérébroside, les gangliosides et le trihexosylcéramide, ainsi que les phospholipides tels que le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol.

Les substances actives peuvent être des substances ayant un intérêt pharmaceutique, alimentaire ou ayant une activité cosmétique. Lorsqu'elles sont hydrosolubles, elles peuvent être dissoutes de façon homogène ou elles sont dans la phase aqueuse encapsulée à l'intérieur des vésicules. Les substances hydrosolubles ayant une activité

cosmétique et/ou pharmaceutique peuvent être des produits destinés aux soins ou aux traitements de la peau et du cheveu tels que par exemple des humectants comme la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'acide pyrrolidone carboxylique et ses sels ; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrulose, le glycéraldéhyde, les  $\gamma$ -dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartique, ces composés étant éventuellement associés à des colorants ; des filtres solaires hydrosolubles ; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires, des eaux parfumées ; des extraits de tissus végétaux, tels que les polysaccharides ; des colorants hydrosolubles ; des agents antipelliculaires ; des agents antiséborrhéiques, des oxydants tels que des agents de décoloration comme l'eau oxygénée ; des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

On peut citer également les vitamines, les hormones, les enzymes, telles que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques, les bactéricides, les agents cytotoxiques ou anti-tumoraux.

Lorsque les substances actives sont liposolubles, elles peuvent se trouver incorporées dans les feuilletts des vésicules. Elles peuvent être choisies dans le groupe formé par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

Les composants de formule générale I objets de la présente demande peuvent être utilisés dans les compositions cosmétiques conformes à l'invention soit en ajout individuel, soit en tant que pré-mélange dans un excipient convenable, et utilisés sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, de pâte ou de poudre. Ils peuvent individuellement ou ensemble être véhiculés par des vecteurs cosmétiques tels que les macro-



, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, les macro-, micro- ou nanoparticules ou microéponges. Ils peuvent être également adsorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

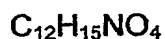
5 Ils peuvent être utilisés dans une forme quelconque, ou sous une forme liée ou incorporée ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, pour le traitement des textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tous matériaux susceptibles d'être utilisés pour réaliser des vêtements et sous-vêtements  
10 de jour ou de nuit destinés à être en contact avec la peau tel que les collants, sous-vêtements, mouchoirs, lingettes, pour exercer leur effet cosmétique via ce contact textile/peau et permettre une délivrance topique continue.

La présente invention concerne également l'utilisation de ces composés de  
15 formule générale I, à l'exception de la tyramine et de ses dérivés greffés sur le OH ou sur le NH<sub>2</sub> par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone, mais comprenant l'octopamine (formule I, X = -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H) et la synéphrine (formule I, X = -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> =  
20 OH, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>), et l'utilisation des compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques les contenant, seuls ou en association, comme ou pour la fabrication de compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques dans l'objectif d'une diminution de la pigmentation, en particulier pour l'éclaircissement du teint, l'atténuation des taches  
25 cutanées de sénescence, l'homogénéisation de la coloration de la peau, l'éclaircissement de toute pigmentation associée à la mélanine, y compris celle des cheveux.

A titre d'illustration, suivent des exemples, non limitatifs, de la mise en oeuvre de la présente invention.

**Exemple n°1 : Synthèse de la N-succinyl-tyramine (composé II)**

A une solution de chlorhydrate de tyramine (1,00 g ; 5,76 mmoles) dans 20 ml de THF sont additionnés, à température ambiante, 1 équivalent de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) (0,80 g ; 5,76 mmoles) et 1,04 équivalent d'anhydride succinique (0,60 g ; 5,99 mmoles). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé par addition d'eau (10 ml) et lavé par ajout de 4 g de résine amberlite IR120 ( $R-SO_3H$ ) et agitation 15 minutes ( $pH = 0-1$ ). Après filtration et rinçage à l'eau, le THF est évaporé à froid. 0,92 g (3,88 mmoles ; 67,3 %) de N-succinyl-tyramine sont isolés sous la forme de cristaux blancs.



$$MM = 237,257 \text{ g mol}^{-1}$$

Point de Fusion : 135-136°C

CHN : Calculé : 60,75 %C ; 6,35 %H ; 5,90 %N

Trouvé : 61,33 %C ; 6,05 %H ; 5,86 %N

Infra Rouge : 3313 ; 3055 ; 2930 ; 1694 ; 1643 ; 1542 ; 1517 ; 1426 ; 1238 ; 1208  $cm^{-1}$

**Exemple n°2 : Synthèse de la N-tosyl-tyramine (composé III)**

A une solution de chlorhydrate de tyramine (0,20 g ; 1,15 mmoles) dans 4 ml de THF sont additionnés, à température ambiante, 1 équivalent de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) (0,16 g ; 1,16 mmoles) et 1,10 équivalent de chlorure de tosylate (0,12 g ; 1,27 mmoles). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé par addition d'eau (4 ml) et lavé par ajout de 4 g de résine amberlite IR120 ( $R-SO_3H$ ) et agitation 1 heure. Après filtration et rinçage à l'eau puis au THF, le solvant est évaporé et le solide filtré sur fritté. 0,19 g (0,65 mmoles ; 56,0 %) de N-tosyl-tyramine sont isolés sous la forme de cristaux blancs.



$$MM = 291,37 \text{ g mol}^{-1}$$

Point de Fusion : 169-172°C

CHN : Calculé : 61,83 %C ; 5,88 %H ; 4,81 %N

Trouvé : 61,94 %C ; 5,83 %H ; 4,78 %N

Infra Rouge : 3335 ; 3220 ; 1613 ; 1598 ; 1515 ; 1435 ; 1312 ; 1229 ; 1149 ;  
1063 ; 913 ; 833 ; 812  $\text{cm}^{-1}$

**Exemple n°3 : Synthèse de la N,N'-bis-tyramine-urée (composé IV)**

A une solution de chlorhydrate de tyramine (0,20 g ; 1,15 mmoles) dans 4 ml de THF sont additionnés, à température ambiante, 1 équivalent de carbonate de potassium ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) (0,16 g ; 1,16 mmoles) et 0,54 équivalent de carbonyl-diimidazole (0,10 g ; 0,62 mmole). Après deux jours d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé par addition d'eau (4 ml) et de THF (4 ml) et lavé par ajout de 4 g de résine amberlite IR120 ( $\text{R-SO}_3\text{H}$ ) et agitation 15 minutes. Après filtration et rinçage avec 4 ml de THF puis 4 ml d'eau, le solvant est évaporé et le solide filtré sur fritté. 0,08 g (0,27 mmoles ; 43,2 %) de N,N'-bis-tyramine-urée sont isolés sous la forme de cristaux blancs.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

MM = 300,3605  $\text{g mol}^{-1}$

Point de Fusion : 95-98°C

Spectrométrie de masse :  $(m/z) = 301,2 [\text{M}+\text{H}]^+$

CHN : Calculé : 67,98 %C ; 6,71 %H ; 9,33 %N

Trouvé : 67,66 %C ; 6,73 %H ; 9,36 %N

Infra Rouge : 3336 ; 3104 ; 2930 ; 1605 ; 1515 ; 1445 ; 1240 ; 1169 ; 1050 ;  
822  $\text{cm}^{-1}$

**Exemple n°4 : Crème de jour**

g/100 g

Volpo S20

2,4

Volpo S2

2,6

Prostéaryl 15

8,0

Cire d'abeille	0,5
Stéaroxy diméthicone	3,0
Propylène glycol	3,0
Carbomer	0,25
Triéthanolamine	0,25
Octopamine	0,1
Eau & conservateurs	qsp 100g

Cette émulsion est utilisée pour éclaircir et hydrater la peau du visage.

#### Exemple n°5 : Lait corporel hydratant et éclaircissant

Crillet 3	2,5
Novol	0,9
Fluïlan	2,5
Carbopol 940	0,3
Cire d'abeille	2,0
Triéthanolamine	0,1
Glycérine	5,0
N-tosyl-tyramine (III)	0,01
Eau & conservateurs	qsp 100g

L'exemple suivant démontre l'effet éclaircissant décrit dans cette demande.

#### Exemple N° 6 : Inhibition de la synthèse de mélanine (*in vitro*)

L'efficacité des produits sur la mélanisation, a été testée en culture de cellules en lignée établie.

Les mélanocytes de la lignée B16 ont été utilisés dans cette expérience. Cette lignée est classiquement utilisée pour tester les variations de taux de mélanine. Les cellules sont incubées en présence du produit à tester pendant 48 heures, les cellules témoins sont incubées en milieu de culture seul.

Après 48 heures, la mélanine totale (phaéomélanine et eumélanine) présente dans les cellules est obtenue après lyse des cellules et solubilisation par la soude, le dosage est colorimétrique.

Les taux de mélanine produits en présence du produit à tester à différentes concentrations sont comparés à ceux obtenus dans les cellules témoins. Les données sont normalisées par la teneur en protéine de l'échantillon.

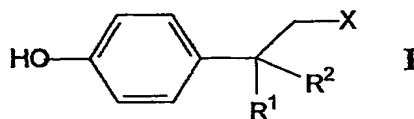
La figure unique montre la variation de synthèse de la mélanine sous l'effet d'un contact de 48 heures avec l'acide kojique (témoin positif) d'une part, et quelques dérivés de la tyramine faisant l'objet du présent brevet d'autre part. L'inhibition de synthèse observée en 48 heures de contact pour ces produits est dépendante de la concentration testée. Cette inhibition varie de - 5% à - 70% . Nous montrons ainsi que tous ces composés ont des activités d'inhibition de la mélanogénèse tout à fait intéressantes.

Les exemples de substances nouvelles dérivées de la tyramine, des compositions cosmétiques les contenant, et de leurs utilisations ne sont pas limitatifs.

Ces compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques peuvent également être utilisées pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels. En outre, les substances et compositions objets du présent brevet peuvent être utilisées pour fabriquer des tissus, textiles et vêtements à effet cosmétique, notamment pour éclaircir la peau ou les cheveux.

## REVENDICATIONS

### 1. Composés répondant à la formule I :



dans laquelle :

le groupe X représente un groupe  $-NR^3R^4$  ou  $-N=CR^5R^6$ ,

10 les groupes  $R^1$  et  $R^2$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, alcool ou alkoxy,

les groupes  $R^3$  et  $R^4$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre,

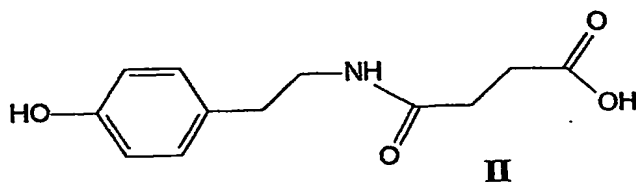
15 les groupes  $R^5$  et  $R^6$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle ou aralkyle,

et leur sel avec un acide cosmétiquement acceptable, sous forme de leur isomère optiquement pur ou d'un mélange d'isomères,

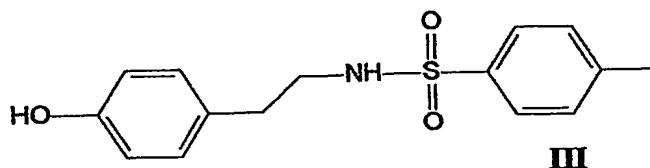
20 à l'exception de la tyramine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ) et ses dérivés greffés sur le OH ou sur le  $NH_2$  par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone,

25 à l'exception aussi de l'octopamine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ) et de la synéphrine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ,  $R^4 = CH_3$ ).

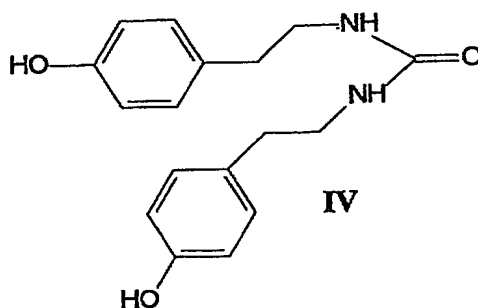
### 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule II suivante :



3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule **III** suivante :



4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule **IV** suivante :



5. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 4 prises séparément, caractérisé en ce qu'il comporte l'étape de réaction de couplage de la tyramine ou un de ses sels, en présence ou non de base, avec un dérivé carbonyle ou sulfonylé, en présence ou non d'un réactif de couplage utilisé en synthèse peptidique.
6. Procédé de préparation selon la revendication 5 caractérisé en ce que le dérivé carbonyle ou sulfonylé est un aldéhyde, un ester activé ou non, un chlorure d'acide carboxylique ou sulfonique, une anhydride, un isocyanate.

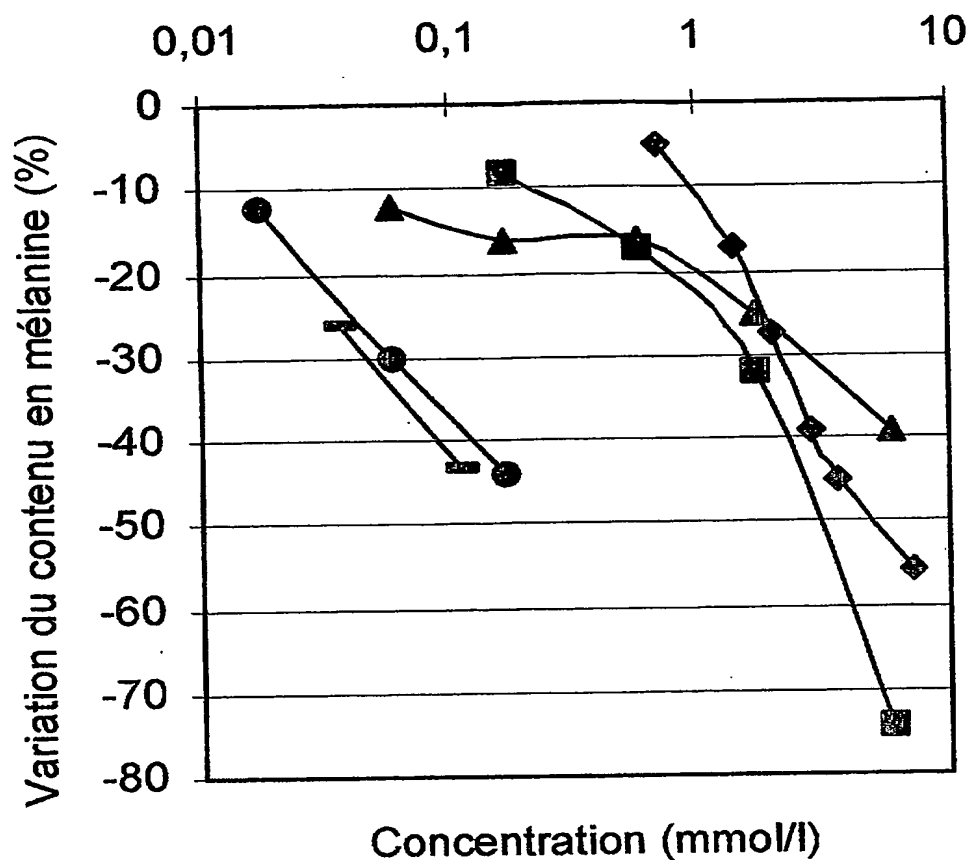
7. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte l'étape de réaction de couplage de l'octopamine ou un de ses sels, en présence ou non de base, avec un dérivé carbonylé ou sulfonylé, en présence ou non d'un réactif de couplage utilisé en synthèse peptidique.
8. Procédé de préparation selon la revendication 7 caractérisé en ce que le dérivé carbonylé ou sulfonylé est un aldéhyde, un ester activé ou non, un chlorure d'acide carboxylique ou sulfonique, une anhydride, un isocyanate.
9. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 seul ou en association, et un excipient cosmétiquement acceptable.
10. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques comprenant l'octopamine ou la synéphrine seules ou en association, et un excipient cosmétiquement acceptable.
11. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 9 à 10, caractérisées en ce que les composés selon les revendications 1 à 4, ou l'octopamine, ou la synéphrine, sont utilisés à des concentrations variant entre 0,0001% (p/p) et 50% (p/p), préférentiellement entre 0,001% (p/p) et 20% (p/p).
12. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 caractérisées en ce que les composés selon les revendications 1 à 4, ainsi que l'octopamine et la synéphrine, sont utilisés sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, de pâte ou de poudre, individuellement ou en pré-mélange ou sont véhiculés individuellement ou en pré-mélange par des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, des macro-, micro- ou nanoparticules, ou les microéponges, ou adsorbé sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.



13. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 9 à 12 caractérisées en ce que les composants sont utilisés individuellement ou en pré-mélange dans toute forme galénique à savoir lotions, laits ou crèmes émollients, laits ou crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, crèmes, lotions ou laits démaquillants, bases de fond de teint, lotions, laits ou crèmes anti-solaires, lotions, laits ou crèmes de bronzage artificiel, crèmes ou mousses de rasage, lotions après-rasage, shampoings, rouges à lèvres, mascaras ou vernis à ongles.
14. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 9 à 13 caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un, préférentiellement plusieurs autres ingrédients habituellement utilisés en cosmétique dans un mélange cosmétiquement acceptable choisis parmi les catégories suivantes :
- solvants organiques ou hydroglycoliques, corps gras d'extraction ou de synthèse, épaississants ioniques ou non ioniques, adoucissants, opacifiants, stabilisants, émollients, silicones,  $\alpha$ -hydroxyacides, agents anti-mousse, agents hydratants, vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, autres principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, antioxydants.
15. Utilisation des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 9 à 14 comme, ou pour la fabrication de, compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques dans l'objectif d'une diminution de la pigmentation, en particulier pour l'éclaircissement du teint, l'atténuation des taches cutanées de sénescence, l'homogénéisation de la coloration de la peau, l'éclaircissement de toute pigmentation associée à la mélanine, y compris celle des cheveux.

16. Utilisation des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 9 à 15 sous une forme liée ou incorporée ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, dans les textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tous matériaux susceptibles d'être utilisés pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit, directement au contact de la peau ou des cheveux pour en permettre une délivrance topique continue.
17. Utilisation des composés selon les revendications 1 à 4, ainsi que l'octopamine et la synéphrine, seuls ou incorporés dans des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon l'une des revendications 9 à 16, pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'expositions aux UV naturels ou artificiels.

### Inhibition de la mélanogénèse (in vitro)



- ◆— acide kojique
- octopamine
- N-tosyl-tyramine
- N,N'-bis-tyramine-urée
- ▲— N-succinyl-tyramine

FIGURE UNIQUE

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 0 17 / 210601

**INV**

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		BlanTyr
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0207963
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouvelles molécules dérivées de la tyramine, leur mode de préparation, et leur utilisation seules ou associées dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques.		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> SEDERMA 29 rue du Chemin Vert BP 33 78612 Le Perray-en-Yvelines Cedex		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b> Nom		LINTNER
Prénoms		Karl
Adresse	Rue	69 rue de l'Assomption
	Code postal et ville	75016 Paris
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2</b> Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3</b> Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		
Karl LINTNER Inventeur et Déposant Directeur Général de SEDERMA		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.